Aus der Hautklinik der Universität zu Bonn.
Direktor: Professor Dr. Grütz.

Einfluß der Chemotherapie der Gonorrhoe auf das Blutbild

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn.

Vorgelegt am 20. September 1939

von

Katharina Bonnertz
Assistenzärztin
an der Raphaelsklinik in Münster (Westf.)

1939

Druckerei Toni Klein, Rheinbach.

Gedruckt mit Genehmigung
der medizinischen Fakultät der Universität Bonn.

Referent: Prof. Dr. Grütz.
Korreferent: Prof. Dr. Siebke.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen lieben Eltern!

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546406_0053

Einfluß der Chemotherapie der Gonorrhoe auf das Blutbild.

Die Heilung, der am meisten verbreiteten und der sich, durch einen jährlichen hochprozentigen Geburtenausfall, bevölkerungspolitisch katastrophal auswirkenden Geschlechtskrankheit, der Gonorrhoe, war für den behandelnden Arzt häufig eine recht unbefriedigende Aufgabe. Die ausschließlich angewandte lokale Desinfektion, Injektionen und Spülungen, mußte in den Fällen versagen, in denen, anatomisch bedingt, die Gonokokkenherde dem Desinfizienz nicht zugänglich waren, z. B. in den paraurethralen Gängen, den Littré'schen Drüsen der Prostata und sonstigen Adnexorganen. Auch einer Fieberbehandlung und Vaccination gegenüber, wodurch die Bildung von Immunkörpern angeregt werden soll, blieben diese Fälle häufig sehr lange therapieresistent. (1,2)

Bessere Heilungsergebnisse erwartete man von der Einführung chemotherapeutischer Präparate in den Arzneimittelschatz, die bereits bei der Syphilis und manchen bakteriellen Erkrankungen mit vorzüglichem Erfolg angewendet wurden. Durch die Chemotherapie sollte es möglich sein, das wirksame Medikament auf dem Blutweg, nach oraler, intravenöser oder intramuskulärer Applikation, direkt an den Krankheitsherd zu bringen.

Die in der Behandlung bakterieller Erkrankungen erprobten Präparate, wurden auch in der Gonorrhoebehandlung eingeführt. Das hierbei zuerst angewandte Trypaflavin,

aus der Reihe der Akridin- und Azofarbstoffe, erfüllte leider nicht die Hoffnungen, die man von seiner Anwendung erwartete. (1,3)

Auf der Suche nach einem wirksameren Medikament, war es hauptsächlich der Forschungsarbeit Domagks zu verdanken, in dem von Mietzsch und Klarer synthetisierten Protonsil (3) ein hochwirksames Chemotherapeutikum gefunden zu haben. Der therapeutische Erfolg, vor allem bei Infektionen, die durch Streptokokken und Anaerobier hervorgerufen waren, war bis dahin noch von keinem andern Medikament erreicht. Weniger befriedigend waren die Heilungsergebnisse in der Anwendung bei Infektionskrankheiten, die durch andere Erreger hervorgerufen waren. So wurden auch mit Prontosil in der Behandlung der Gonorrhoe, überzeugende Erfolge nicht erreicht (4).

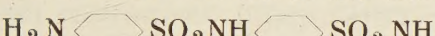
Es wurden zwar Heilungserfolge bei reiner Prontosilmedikation von Linser (2) und den amerikanischen Autoren: Dees u. Colston (5) und F. A. Reuter (6) berichtet. Die Behandlungsdauer war jedoch gegenüber der Lokalbehandlung nicht verändert. Infolgedessen war kein wesentlicher Fortschritt gegenüber der früheren Behandlung erreicht. Ferner barg die lange Behandlungsdauer die Gefahr der Kumulierung des Medikaments. Es kam zu Nebenerscheinungen leichterer Art wie: Kopfschmerzen, Erbrechen, Cyanose, die von den amerikanischen Autoren angegeben wurden. Gelegentlich wurden auch schwere Schädigungen des Blutbildes und Agranulocytosen beobachtet, wie sie von Beltramini (7), Kissmeyer (8), Mörschel (9), Kahlstorf (10) beschrieben wurden. Über Fälle von tödlicher Agranulocytose berichteten wiederum amerikanische Autoren: Berg u. Holzmann (11), O'Connel (12), Schwartz (13).

Das aus dem Prontosil weiterentwickelte Prontosil album ergab in der Behandlung der Gonorrhoe in vielen Fällen schon bessere Resultate, die indessen aber noch nicht voll befriedigen konnten.

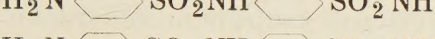
Die häufigen Mißerfolge, die lange Behandlungsdauer, und die dadurch verursachten Nebenerscheinungen, gaben

den Forschern Anlaß, die Suche nach einem wirksameren Medikament fortzusetzen. Wiederum war es hauptsächlich das Verdienst Domagks, in den Diseptalen A, B und C, ihrer chemischen Konstitution nach dem Prontosil nahe verwandte Präparate, hochwirksame Chemotherapeutika gefunden zu haben.

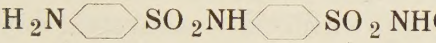
Die Strukturformeln der Diseptale sind folgende:



= Diseptal C = D. B. 32



= Diseptal B = D. B. 87



= Diseptal A = D. B. 90 = „Uliron".

Im Tierversuch wurde bei Kaninchen eine ungleich bessere Verträglichkeit der Diseptale gegenüber dem Prontosil festgestellt. Ferner wurde tierexperimentell eine hohe Wirksamkeit der Diseptale bei Infektionen, die durch Streptokokken, Staphylokokken und Anaerobier hervorgerufen waren, beobachtet. Damit waren die Diseptale in die erste Reihe der Chemotherapeutika gerückt, da sie „bei großer Wirkung auf die Parasiten, eine möglichst geringe Schädigung auf den Körper ausüben" (2). Die Wirkung auf Gonokokken ließ sich anfangs, da ein der Gonorrhoe ähnliches Krankheitsbild bei Tieren nicht erzeugt werden kann, im Tierversuch nicht prüfen.

Die erste Prüfung auf die Wirksamkeit der Diseptale bei der menschlichen Gonorrhoe wurde mit vorsichtiger Dosierung, am Krankengut der Bonner Hautklinik durchgeführt. Die Patienten wurden mit den Präparaten: D. B. 32, D. B. 87 und D. B. 90, das schließlich als „Uliron" in den Handel kam, behandelt. Die Erfolge waren überraschend. Im Juli 1937 konnte Grütz erstmalig über die Erfolgsergebnisse berichten. $^2/_3$ Heilerfolgen standen nur $^1/_3$ Mißerfolge gegenüber, die teilweise ebenfalls als Erfolge bewertet werden können, da in diesen Fällen, nach Wechsel des Präparates, eine Heilung eintrat. Gonokokken konnten in den meisten Fällen bereits nach 1 - 3 tägiger Behandlungsdauer nicht mehr nachgewiesen werden. (1)

Die früher oft geäußerte Befürchtung, daß infolge des oberflächlichen Sitzes der Gonokokken auf der Schleimhaut, diese von einem Medikament, das auf dem Blutweg an den Krankheitsherd gebracht werden soll, nicht erreicht werden würden (2), erwies sich danach als unbegründet.

Nach diesen guten Erfolgsergebnissen wurde die Uliron-Behandlung an verschiedenen Kliniken und Krankenhäusern durchgeführt, worüber Felke (2,15), Schubert (3), C. Fischer (16), Schreus (18) und zahlreiche andere Autoren berichteten. Gleichzeitig wurde das Auftreten von Nebenerscheinungen, die an der Bonner Klinik beobachtet worden waren, bestätigt und ergänzt. Diese Begleiterscheinungen, größtenteils harmloseren Charakters, äußerten sich als Kopfschmerzen, Cyanose, Schwindel, Magenbeschwerden, Exanthem mit leichter Temperaturerhöhung und kamen nach Absetzen des Medikaments sehr bald zum Abklingen. Es waren dieses etwa dieselben Nebenerscheinungen, die auch bei hohen Prontosil-Dosen beobachtet wurden. Als neuartige Schädigungen kamen Neuritiden hinzu, die eine schlechte Heilungstendenz zeigten, und die in den meisten Fällen, den n. peronaeus und n. tibialis befielen. Neuritische Beschwerden beobachteten: Schreus (19), Tietze (20), Freusberg (21), Jakob (22), Hüllstrung und Krause (23), Löhe, Zürn und Schölzke (24), Lemke (25), W. u. K. Gennereich (26) und andere. Die beiden letzteren berichteten ferner über einen Fall von starker Darmblutung (nach 77,5 g Uliron). Solche schwere Schädigungen werden nach der heute üblichen Dosierung nicht mehr beobachtet, wie überhaupt das Auftreten von Nebenerscheinungen nach einer vorsichtigen Dosierung seltener wurde.

Schwerste Schädigungen mit letalem Ausgang wurden bisher von drei Autoren veröffentlicht.

Den 1. Fall berichtet Euler (27). In diesem Fall trat der Tod unter dem Bild einer Agranulocytose ein. Nach dem Abklingen eines Exanthems war Uliron weiter gegeben worden; im Blutbild zeigte sich nach anfänglichem Leukocytenanstieg ein kontinuierlicher Abfall derselben, dem kurz

ante mortem wieder ein Anstieg folgte. Bei schwerster Hautschädigung und Schädigung des hämatopoetischen Systems, erfolgte der Exitus. In diesem Fall wurden insgesamt 36 g Uliron gegeben.

Den 2. Fall schildert Mergelsberg. Hier wurde der Tod auf eine Anämie nach Blutungen infolge Kapillarschädigung und Kreislaufschwäche zurückgeführt. In diesem Fall wurden nur 27,5 g Uliron gegeben. (28)

Der 3. Fall wird von Schubert berichtet. (29) Bei dem Patienten trat zuerst eine Querschnittslähmung, vom Nabel an abwärts, auf. Bei der Sektion wurde eine schwerste Rückenmarksdegeneration festgestellt.

Diese Schädigungen und die nahe chemische Verwandtschaft der Diseptale zum Prontosil, und die nach Prontosil-Medikation häufiger festgestellte Schädigung des Blutbildes, veranlaßte verschiedene Autoren zu einer systematischen Blutbildkontrolle bei der Gonorrhoe-Behandlung mit Uliron.

In dem oben erwähnten, von Euler veröffentlichten Todesfall, war eine Schädigung des hämatopoetischen Systems festgestellt. Die Ansichten der verschiedenen Autoren, bezüglich des Einflusses von Uliron auf das Blutbild, sind nicht immer übereinstimmend. Während Felke (2), Tietze (20), Freusberg (21) und Grasreiner (30) keine Veränderung des Blutbildes beobachteten, und Sommer (31) eine Veränderung annahm, die dem Zustand der Entzündung entspricht, berichteten Fischer (16), Weber (32) und Stühmer (33) über eine Verringerung der Leukocytenwerte mit relativem Anstieg der Lymphocyten. Weber beobachtete bei einer Dosierung von 5-6 Tabletten täglich, im Beginn der Behandlung eine leichte Leukocytose, die, bei weiterer Uliron-Gabe, nach 7 Tagen auf 3000-5000 Leukocyten zurückging.

Keine gesetzmäßige Veränderung fanden: Schubert (3), Löhe, Schölzke u. Zürn (24). Weber fand in den Fällen, die ohne Erfolg behandelt wurden oder rezidivierten, Veränderungen im Sinne einer Linksverschiebung. G. Fischer beobachtete im Selbstversuch bei größeren Uliron-Dosen

auch einen Einfluß auf das rote Blutbild: Verminderung des Hämoglobins und der Erythrocyten, Verschlechterung des Färbe-Index, Auftreten basophil punktierter Erythrocyten (34). Die Franzosen Lavenant und Sang (35) machten dieselben Beobachtungen mit dem Para-Amino-Phenyl-Sulfamid, ein den Diseptalen nahe verwandtes Präparat. Felke (17) nimmt einen Einfluß im Sinne einer Methämoglobinbildung an, auf dessen Vorhandensein er die häufig beobachtete Akrocyanose zurückführt. Rotter (36) beobachtete in einem Fall mit Exanthem eine schwere Schädigung des leukopoetischen Systems: Absinken der Leukocyten mit fast völligem Fehlen der Granulocyten und gleichzeitigem Anstieg der Lymphocyten; ohne therapeutischen Eingriff kam es zur Besserung des Blutbildes.

Während Rotter (36) und Felke (15) eine allergische Komponente für das Auftreten des Exanthems annehmen, Felke spricht sogar von einem Exanthem des 9. Tages (neben dem häufiger beobachteten Auftreten des Exanthems am 9. Behandlungstage, trat dieses, in einem Fall, noch 2 Tage nach Absetzen des Medikaments, am 9. Tage auf), sprechen die anderen beobachteten Nebenerscheinungen: Schwindel, Erbrechen, Kopfschmerzen, eher für eine toxische Schädigung. Weber (32) nimmt ebenfalls für die Veränderung des Blutbildes eine toxische Schädigung des Knochenmarks an. Die Beobachtungen an der Bonner Klinik sprechen nicht sicher für eine allergische Reaktion. Der Ausbruch des Exanthems schien zwar, besonders beim weiblichen Geschlecht, der Ausdruck einer Überempfindlichkeit gegen das Medikament zu sein, insofern als dieses bei erneuter Zufuhr des Präparates auftrat, nachdem dieses mehrere Tage zuvor abgesetzt worden war. Eine Überempfindlichkeitsreaktion trat bei Intrakutan- und Perkutanproben aber nicht auf.

Die Verschiedenheit der dargelegten Beobachtungen machte es nun notwendig, durch systematische Untersuchungen eines größeren Krankenguts, die Veränderungen des Blutbilds nach der allergischen oder toxischen Richtung hin, zu studieren. Durch Vergleich des Blutbildes nach

abgeschlossener Behandlung mit demjenigen vor der Behandlung, sollte womöglich eine Klärung der verschiedenen, ja häufig sich widersprechenden Angaben herbeigeführt werden.

Es wurde daher von jedem Patienten, der wegen einer Gonorrhoe in die Behandlung der Klinik kam, ein Blutbild bei der Aufnahme gemacht und der Blutstatus 1 - 2 Tage nach abgeschlossener Behandlung kontrolliert. Der Blutstatus wurde morgens nüchtern untersucht, bzw. bei Auftreten eines Exanthems, unmittelbar nach Ausbruch desselben. Diese Kontrolluntersuchungen wurden bei 120 männlichen und 23 weiblichen Kranken durchgeführt. Bei den männlichen Patienten handelte es sich vorwiegend um Kranke im Alter von 20 bis 25 Jahren, auch die weiblichen Patienten standen durchschnittlich auf derselben Altersstufe. Es waren fast alles komplikationslose Gonorrhoe - Fälle, d. h. die Infektion war meistenteils auf die Urethra beschränkt. Die Dauer der Infektion schwankte zwischen einigen Tagen und 2 - 3 Monaten. In den Fällen, in denen die Infektion erst wenige Tage zurücklag, kamen die Patienten ohne Vorbehandlung zur Aufnahme, bestand die Infektion schon längere Zeit, waren die Kranken meistens durch Spülungen und Injektionen vorbehandelt. Die chemotherapeutische Behandlung wurde ausnahmslos stationär durchgeführt, und zwar wurde das Medikament in 2 Behandlungsperioden gegeben. Die Patienten erhielten 5 - 6 Tage lang täglich 4 mal 1 Tbl. à 0,5, also 2,0 g des Medikaments. In wenigen Fällen waren 6 mal 1 Tbl. à 0,5 = 3,0 g gegeben worden. Nach einer Zwischenpause von 6 - 7 Tagen folgte der 2. Behandlungsstoß, wobei wiederum 4 - 5 Tage lang täglich 2,0 g des Mittels gegeben wurden. Durchschnittlich betrug die Gesamtdosis der Präparate Uliron bzw. D. B. 87 15 - 20 g. In einigen Fällen wurde bei Versagen eines Präparates ein anderes Diseptal - Präparat gegeben, und in ganz wenigen Fällen wurde die Behandlung mit Diseptal C = D. B. 32 durchgeführt, wobei die Tages- und Gesamtdosis die gleiche war wie bei den andern Präparaten. Vereinzelt wurde, bei gleich bleibender Tagesdo-

sis eine Gesamtdosis von über 30 g gegeben, wenn noch ein 3. Stoß durchgeführt werden mußte.

Nebenerscheinungen wurden bei einer Tagesdosis von 2 g und einer Gesamtdosis von 15 - 20 g so gut wie nie beobachtet, außer dem Auftreten eines scarlatiniformen oder morbilliformen Exanthems, das wie bereits erwähnt, beim weiblichen Geschlecht zu Beginn des 2. Behandlungstoßes auftrat, und das, ohne irgendwelche ernstere Schädigungen zu machen, sehr schnell, nach Absetzen des Medikaments, zum Abklingen kam. Die übrigen Nebenerscheinungen: Kopfschmerzen, Magenbeschwerden, Schlaflosigkeit und neuritische Beschwerden traten meistens erst nach einer Gesamtdosis von über 30 g auf.

In einem Fall trat bereits nach 13 g Uliron ein Exanthem mit einem Temperaturanstieg auf 37,8° auf. Ferner wurde in 2 Fällen bereits nach 10,0 bzw. 12,0 g Uliron über Kopfschmerzen und Magenbeschwerden geklagt.

Die Vermutung war nun naheliegend, daß in diesen Fällen, in denen bereits therapeutische Dosen des Ulirons Schädigungen hervorriefen, sich auch im Blutbild Veränderungen nach der allergischen Seite, mit Vermehrung der eosinophilen Leukocyten, oder nach der toxischen Seite im Sinne einer Linksverschiebung, herausstellen würden.

Im folgenden Abschnitt folgt nun eine Zusammenstellung der gefundenen Werte der Blutausstriche mit einer Auswertung nach verschiedenen Gesichtspunkten.

Jede Veränderung des Blutbildes im Vergleich zum Anfangsblutbild wurde in den folgenden Tabellen als Vermehrung oder Verminderung aufgezeichnet. Wir sind uns dabei zwar bewußt, daß Zahlenwerte, die innerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegen, nicht streng beweisend für „Vermehrung“ oder „Verminderung“ sein können; jedoch glaubten wir, durch die Auswertung der absoluten Zahlen bei einem größeren Krankengut, immerhin aufschlußreiche Erkenntnisse zu gewinnen.

In den einzelnen Rubriken geben die oberen Zahlenwerte die Zahl der jeweilig gefundenen Veränderungen an, die unteren Werte entsprechen den prozentualen Ergebnissen.

Tabelle I und II bringen eine Zusammenstellung aller gefundenen Blutbildveränderungen: Tabelle I bei sämtlichen männlichen Patienten, Tabelle II bei allen weiblichen Patienten.

Tabelle I

Veränderungen des Blutbildes bei 120 männlichen Patienten nach chemotherapeutischer Go-Behandlung:

	Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt Anzahl	68	65	42	38	31	57	—	51	47	69	59
Vermehrt Prozent	57	54	35	32	26	48		42	39	58	49
Vermind. Anzahl	47	40	31	77	26	46	—	56	70	47	46
Vermind. Prozent	39	33	26	64	22	38		47	58	39	38
Unveränd. Anzahl	5	15	47	5	63	17	—	13	3	4	15
Unveränd. Prozent	4	13	39	4	52	14		11	3	3	17

Tabelle II

Veränderungen des Blutbildes bei 23 weiblichen Patienten nach chemotherapeutischer Go-Behandlung:

	Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt Anzahl	13	8	7	14	2	11	—	9	12	11	12
Vermehrt Prozent	56	35	31	61	9	48		39	52	48	52
Vermind. Anzahl	10	13	12	8	6	8	—	8	9	9	8
Vermind. Prozent	44	56	52	35	26	35		35	39	39	36
Unveränd. Anzahl	—	2	4	1	15	4	—	6	2	3	3
Unveränd. Prozent		9	17	4	65	17		26	9	13	13

Der Vergleich beider Tabellen ergibt keinen wesentlichen Unterschied bezüglich der Veränderungen bei beiden Geschlechtern. Im roten Blutbild findet sich beim weiblichen Geschlecht öfters eine Verminderung des Hgb.-Wertes. Ob diese auf der Bildung von Methämoglobin beruht, das die acrocyanotischen Zustandsbilder, die beim Ausbruch eines Exanthems beobachtet werden und gerade beim weiblichen Geschlecht öfters vorkommen, ist noch nicht näher untersucht.

Eine größere Differenz findet sich in der Veränderung der Leukocytenwerte. Beim männlichen Geschlecht findet sich doppelt so oft eine Verminderung der Leukocyten wie eine Vermehrung. Beim weiblichen Geschlecht besteht zwar das umgekehrte Verhältnis, jedoch ist es wahrscheinlich, daß sich bei gleichgroßem Krankengut die Zahlenwerte ändern würden.

Eine stärkere Überempfindlichkeit des weiblichen Geschlechtes den Diseptalen gegenüber kommt im Blutbild nicht zum Ausdruck. Die eosinophilen Leukocyten sind bei beiden Geschlechtern im gleichen Prozentsatz vermehrt, bzw. vermindert.

Von 120 männlichen Patienten wurden 72 mit Erfolg behandelt, bei 14 stellte sich ein Recidiv ein und 34 wurden nicht geheilt. Von den 23 weiblichen Kranken wurden 13 geheilt, 7 Fälle rezidivierten und 3 wurden nicht geheilt.

Nach der Ansicht Domagks ist für eine erfolgreiche Ulironbehandlung eine gute Reaktionslage des Körpers ausschlaggebend. Er nimmt an, daß das Uliron oder seine Umwandlungsprodukte die Erreger im Organismus nicht immer abtöten, aber so schädigen, daß sie von den Leukocyten und Zellen des retikuloendothelialen Systems leicht phagocytiert werden können. Bei einem Leukocytensturz wird die Reaktionslage des Körpers folglich verschlechtert. Außer Domagk glaubten auch Weber und Fischer beobachtet zu haben, daß da, wo ein Absinken der Leuko- und Lymphocyten bestand, eine Heilung nicht eintrat oder dieselbe verzögert war.

Die Blutbildkontrolle der geheilten Fälle ergab folgende Resultate:

Tabelle III

Veränderungen des Blutbildes bei 72 geheilten männlichen Patienten:

	Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt Anzahl	44	39	19	22	18	36	—	28	27	42	39
Vermehrt Prozent	61	54	26	31	25	50		39	37	58	54
Vermind. Anzahl	27	26	21	46	17	29	—	38	43	28	23
Vermind. Prozent	38	36	30	64	24	40		53	60	39	32
Unveränd. Anzahl	1	7	32	4	37	7	—	6	2	2	10
Unveränd. Prozent	1	10	44	5	51	10		8	3	3	14

Tabelle IV

Veränderungen des Blutbildes bei 13 geheilten weiblichen Patienten:

	Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt Anzahl	8	7	4	8	2	7	—	5	5	6	7
Vermehrt Prozent	62	54	31	61	15	54		38	39	46	54
Vermind. Anzahl	5	5	8	4	3	5	—	5	6	4	4
Vermind. Prozent	38	38	61	31	23	38		38	46	31	31
Unveränd. Anzahl	—	1	1	1	8	1	—	3	2	3	2
Unveränd. Prozent		8	8	8	62	8		23	15	23	15

Der Vergleich dieser beiden Tabellen mit Tabelle I und II, ergibt fast die gleichen prozentualen Verhältnisse. Nach dieser Zusammenstellung erscheint die Ansicht der vorgenannten Autoren, die im Absinken der Leukocyten eine schlechtere Reaktionslage des Körpers annehmen, wenig wahrscheinlich. Nur $^1/_3$ der mit Erfolg behandelten Patienten reagierte mit einem Leukocytenanstieg, während bei $^2/_3$ der männlichen Patienten die Leukocytenwerte absanken. Bei den Blutstaten der weiblichen Patienten besteht zwar das umgekehrte Verhältnis, jedoch sind diese Ergebnisse infolge des bedeutend kleineren Zahlenmaterials weniger verwertbar. Lymphocyten und Monocyten, die als Abkömmlinge des Reticuloendothelialensystems gelten (Ceelen), und die die Abwehrreaktion des Körpers unterstützen sollen, sind in beiden Tabellen in der Mehrzahl der Fälle vermehrt. Es steht dieser Vermehrung jedoch eine Verminderung, in vielen Fällen, gegenüber, sodaß keine Gesetzmäßigkeit besteht, aus der ein Erfolg oder Mißerfolg abgeleitet werden könnte.

Zum Vergleich folgt eine Zusammenstellung der Fälle, bei denen die Behandlung erfolglos war.

Tabelle V

Veränderungen des Blutbildes bei 34 männlichen nichtgeheilten Patienten:

		Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt	Anzahl	16	20	14	12	10	12	—	18	15	17	16
	Prozent	47	59	41	35	29	35		53	44	50	47
Vermind.	Anzahl	15	8	7	21	6	16	—	11	18	15	15
	Prozent	44	23	21	62	18	47		32	53	44	44
Unveränd.	Anzahl	3	6	13	1	18	6	—	5	1	2	3
	Prozent	9	18	38	3	53	18		15	3	6	9

Eine Tabelle über die beim weiblichen Geschlecht gefundenen Veränderungen wird nicht angeführt, da nur bei 3 Patientinnen die Behandlung erfolglos war, eine Auswertung würde keine verwertbaren Resultate liefern.

Beim männlichen Geschlecht findet sich in dem gleichen Verhältnis eine Vermehrung und Verminderung der Leukocyten wie sie auch bei den Kranken, die mit Erfolg behandelt wurden, vorhanden waren. Die Lymphocyten und Monocyten sind etwas weniger oft vermehrt und entsprechend öfters vermindert als in Tabelle III und IV angegeben, jedoch sind die prozentualen Unterschiede sehr gering und auch hier wieder war ein Anstieg derselben häufiger als ein Absinken. Aus dieser Tabelle ergibt sich ebenfalls keine Gesetzmäßigkeit für das Behandlungsergebnis.

Der Vollständigkeit wegen folgt noch eine Zusammenstellung der Fälle, in denen es zu einem Rezidiv kam.

Tabelle VI

Veränderungen des Blutbildes bei 14 männlichen, rezidivierten Fällen:

	Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt Anzahl	8	6	9	4	3	9	—	5	5	10	4
Vermehrt Prozent	57	43	65	29	21	64		36	36	71	29
Vermind. Anzahl	5	6	3	10	3	1	—	7	9	4	8
Vermind. Prozent	36	43	21	71	21	7		50	64	29	57
Unveränd. Anzahl	1	2	2	—	8	4	—	2	—	—	2
Unveränd. Prozent	7	14	14		57	29		14			14

Tabelle VII

Veränderungen des Blutbildes bei 7 rezidivierten, weiblichen Patienten:

		Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt	Anzahl	4	—	2	5	—	4	—	3	4	5	3
	Prozent	57		29	71		57		43	57	71	43
Vermind.	Anzahl	3	7	4	2	3	2	—	1	3	2	3
	Prozent	43	100	57	29	43	29		14	43	29	43
Unveränd.	Anzahl	—	—	1	—	4	1	—	3	—	—	1
	Prozent			14		57	14		43			14

Der Vergleich dieser beiden Tabellen mit den vorhergehenden ergibt fast dieselben prozentualen Zahlenwerte. Leichte Schwankungen der Zahlenverhältnisse sind wohl in dem geringeren Zahlenmaterial begründet.

Während es sich bei den bisher angeführten Tabellen größtenteils um Fälle, die ohne Nebenerscheinungen verliefen, handelte, folgt nun eine Zusammenstellung der Fälle, bei denen im Verlauf der Behandlung, die bereits beschriebenen Nebenerscheinungen auftraten.

Tabelle VIII

Veränderungen des Blutbildes bei 18 Fällen mit Nebenerscheinungen:

		Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt	Anzahl	8	8	7	6	6	9	—	13	14	11	8
	Prozent	44	44	39	33	33	50		72	77	61	44
Vermind.	Anzahl	10	8	5	12	3	5	—	4	3	4	7
	Prozent	56	44	26	67	17	28		22	17	22	39
Unveränd.	Anzahl	—	2	6	—	9	4	—	1	1	3	3
	Prozent		12	33		50	22		6	6	17	17

Beim Vergleich mit den anderen Tabellen sehen wir erstmals häufiger eine Verminderung der Erythrocyten als ein Anstieg derselben. In den meisten Fällen, in denen eine Verminderung der Erythrocyten bestand, war Uliron, bzw. D. B. 87 in einer Gesamtdosis von über 30 g gegeben worden. Eine Gesetzmäßigkeit liegt jedoch nicht vor, da manche Patienten bei gleicher Dosis mit einem Anstieg der Erythrocyten reagierten. Das Verhalten des Hgb.-Wertes und des F. I. ist gegenüber den vorhergehenden Tabellen fast dasselbe. Eine allgemeine Schädigung des roten Blutbildes wurde nicht beobachtet.

Fischer (Wuppertal) dagegen, sah bei absichtlich höherer Dosierung des Medikaments, im Selbstversuch, eine Beeinflussung des roten Blutbildes mit Abfall des Hgb., der Erythrocyten, Verschlechterung des Färbeindex und das Auftreten basophil punktierter Erythrocyten.

Im weißen Blutbild ist das Verhältnis zwischen Anstieg und Sinken der Leukocyten unverändert gegenüber den früheren Tafeln. Dagegen zeigt sich im Verhalten der Neutrophilen ein wesentlicher Unterschied gegenüber den vorhergehenden Tabellen. Erstmalig kommt eine leichte toxische Schädigung im Sinne einer geringen Linksverschiebung zum Ausdruck. In ca. $^3/_4$ der Fälle sind die stabkernigen Leukocyten vermehrt, wenn auch der prozentuale Anstieg, wie weiter unten ersichtlich, nicht hochgradig ist. Das Auftreten von Jugendformen wurde in keinem Fall beobachtet. Lymphocyten und Monocyten waren in demselben Verhältnis wie auf den anderen Tabellen verändert. Die Veränderungen der Eosinophilen sind dieselben, wie auf den vorhergehenden Tabellen angegeben. Nur bei 3 Patienten, von diesen 18 Fällen, bestand eine Eosinophilie, d. h. die Eosinophilen betrugen mehr als 4 % des weißen Blutbildes; es handelte sich nur einmal dabei um eine weibliche Patientin. Eine Überempfindlichkeit der weiblichen Kranken gegen das Medikament kommt also im Blutbild nicht zum Ausdruck.

Bei 3 Patienten bei denen, nach verhältnismäßig kleinen

Uliron-Dosen (10, 12, 13 g), bereits Nebenerscheinungen auftraten, fanden sich im Blutbild ebenfalls keine gesetzmäßigen Veränderungen außer einem Absinken der Leukocyten in allen 3 Fällen. Nur in einem Fall stieg die Zahl der Neutrophilen an und die Zahl der Lymphocyten fiel ab. Die Eosinophilen blieben immer unverändert.

Um einen Einblick in den Grad der jeweiligen Veränderungen zu geben, folgt eine Zusammenstellung der gefundenen Durchschnitts- und Höchstwerte.

Die Zahl der Erythrocyten war durchschnittlich um 8,8% vermehrt, bzw. um 4,6% vermindert. Als Höchstwert wurde eine Vermehrung um 25% festgestellt, die stärkste Verminderung betrug 15%.

Die Leukocytenwerte waren durchschnittlich um 32% vermehrt und um 21% vermindert. Als höchster Wert wurde ein Leukocytenanstieg von 6600 auf 15800 also um 9200 gefunden; demgegenüber stand als Höchstwert der Verminderung ein Leukocytenabfall um 9600, von 16000 auf 6400.

Die Basophilen waren um 1 bis 2 vermehrt bzw. um 2 bis 3 vermindert.

Die Eosinophilen waren durchschnittlich um 2,3% vermehrt und in demselben Verhältnis vermindert. Als höchster Wert wurde bei den männlichen Patienten eine Zunahme um 10 festgestellt. Die stärkste Abnahme betrug beim männlichen Geschlecht 10 und beim weiblichen Geschlecht 4.

Die Stabkernigen waren durchschnittlich um 2,5% vermehrt und etwa in dem gleichen Grad vermindert.

Die Vermehrung der Segmentkernigen betrug durchschnittlich 6,5%, die Verminderung 7%.

Lymphocyten waren durchschnittlich ebenfalls um 6,5% vermehrt und um 5% vermindert.

Die Monocytenwerte waren durchschnittlich um 3% vermehrt, die Verminderung stand in dem gleichen Prozentsatz.

Während in den bisherigen Tabellen nur absolute Zahlen

angegeben wurden, d. h. jede Änderung des Schlußblutbildes gegenüber dem Anfangsblutbild als Vermehrung oder Verminderung angegeben wurde, folgt nun eine Zusammenstellung nur der Veränderungen, die außerhalb der physiologischen Schwankungsbreite liegen.

Als Durchschnittswerte wurde eine Erythrocytenzahl von 4,5 bis 5 Millionen aufgefaßt, eine Leukocytenzahl von 5500 bis 8000, Basophile 1 %, Eosinophile 2 - 4 %, Stabkernige bis 6 %, Segmentkernige 60 - 70 %, Lymphocyten 20 - 30 %, Monocyten 6 - 8 %.

Tabelle IX

Relative Veränderungen des Blutbildes bei 143 Patienten:

		Ery.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Vermehrt	Anzahl	7	15	5	21	—	6	2	28	12
	Prozent	5	10	3	14		4	1	19	8
Vermind.	Anzahl	5	7	—	16	—	6	23	8	16
	Prozent	3	5		10		4	16	6	10
Unveränd.	Anzahl	131	121	138	106	—	131	118	107	115
	Prozent	92	85	97	76		92	83	73	82

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß nur in einem geringen Prozentsatz der Fälle Veränderungen außerhalb der physiolog. Schwankungsbreite eintraten.

Die Wirkung der verschiedenen Diseptale auf das Blutbild ist in den folgenden Tabellen zusammengestellt.

Tabelle X

Prozentuale Veränderungen des männlichen Blutbildes bei der Behandlung mit verschiedenen chemotherapeut. Präparaten:

		Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Uliron	Vermehrt (Prozent)	67	57	29	23	27	49	—	39	43	63	59
	Vermind. (Prozent)	27	29	18	69	20	41	—	57	51	35	35
	Unveränd. (Prozent)	6	14	53	8	53	10	—	4	6	4	6
D. B. 87	Vermehrt (Prozent)	56	48	30	38	21	50	—	38	38	52	44
	Vermind. (Prozent)	40	38	32	60	21	36	—	42	62	48	50
	Unveränd. (Prozent)	4	14	38	2	58	14	—	20	—	—	6
D. B. 32	Vermehrt (Prozent)	34	66	17	17	49	—	—	50	34	83	34
	Vermind. (Prozent)	66	34	—	83	34	50	—	50	66	17	17
	Unveränd. (Prozent)	—	—	83	—	17	50	—	—	—	—	49
Kombination verschied. Präparate	Vermehrt (Prozent)	30	54	54	46	31	54	—	70	30	54	39
	Vermind. (Prozent)	70	31	31	54	23	31	—	23	70	38	15
	Unveränd. (Prozent)	—	15	15	—	46	15	—	7	—	8	46

Von den vorstehenden männlichen Patienten wurden 49 mit Uliron, 52 mit D. B. 87, 6 mit D. B. 32 und 13 mit einer Kombination dieser Präparate behandelt.

Von den weiblichen Kranken wurden 4 mit Uliron und 18 mit D. B. 87 behandelt.

Die Zusammenstellung der Veränderungen bei Behandlung der weiblichen Gonorrhoe mit verschiedenen Präparaten folgt.

Tabelle XI Prozentuale Veränderungen des Blutbildes nach Behandlung der Gonorrhoe mit verschiedenen chemotherapeut. Präparaten bei 23 weiblichen Kranken:

		Ery.	Hgb.	F. I.	Leu.	Bas.	Eos.	Jgd.	Stb.	Seg.	Lym.	Mon.
Uliron	Vermehrt (Prozent)	100	25	—	75	25	—	—	—	50	25	50
	Vermind. (Prozent)	—	75	100	25	25	75	—	50	25	50	25
	Unveränd. (Prozent)	—	—	—	—	50	25	—	50	25	25	25
D. B. 87	Vermehrt (Prozent)	44	32	37	56	12	56	—	44	49	56	61
	Vermind. (Prozent)	56	56	37	32	26	28	—	32	44	32	32
	Unveränd. (Prozent)	—	12	26	12	62	16	—	24	7	12	7

Wie aus diesen beiden Tabellen ersichtlich, ist die Beeinflussung des Blutbildes, bei Anwendung verschiedener chemotherapeut. Präparate im wesentlichen dieselbe. Grössere Differenzen, die in Tabelle X bei der Behandlung mit D. B. 32 und in Tabelle XI bei der Behandlung mit Uliron entstehen, im Vergleich zu den anderen Präparaten, beruhen wohl auf dem zu geringen Zahlenmaterial von 4 bzw. 6 Fällen, wodurch sich ungenauere, nicht verwertbare Resultate ergeben.

Zusammenfassend ist zu sagen: bei einer Dosierung von 2 g täglich und einer Gesamtdosis von 15 - 20 g der Diseptale kommt es zu keiner wesentlichen Veränderung, weder des roten noch des weißen Blutbildes. Bei den angeführten Nebenerscheinungen, die nie ernsteren Charakter trugen, war zwar eine leichte toxische Schädigung zu erkennen: Verminderung der Erythrocyten, geringe Linksverschiebung mit Zunahme der Stabkernigen; jedoch war die Schädigung sehr geringgradig, auch traten die Nebenerscheinungen fast ausnahmslos nach einer Gesamtdosis von 30 g auf, einer von Grütz oft widerratenen Überdosierung.

Die Ansicht einzelner, bereits angeführter Autoren, die die Erfolge der Chemotherapie der Gonorrhoe von der Reaktionslage des Körpers, gekennzeichnet durch hohe Leukocytenwerte mit relativer Lymphocytose und Monocytose, abhängig glauben, kann nach unseren Blutuntersuchungen nicht bestätigt werden.

Demnach bietet die Untersuchung der Blutveränderung unter dem Einfluß der Diseptale keine Handhabe für eine Klärung der Wirkungsweise der Chemotherapie der Gonorrhoe und deren Erfolge oder Versager.

Meinem Lehrer Herrn Professor Dr. O. Grütz bin ich für die Überlassung des Themas dieser Arbeit und sein stetes Interesse zu größtem Dank verpflichtet.

Schrifttum

1. GRÜTZ — Münch. med. Wchschr. 1937, Nr. 31, 1201
2. FELKE — Dtsch. med. Wchschr. 1937, 1393
3. SCHUBERT — Dermat. Wchschr. 1937, Bd. 105, Nr. 47
4. SCHREUS — Dtsch. med. Wchschr. 1935, Nr. 7, 256
5. DEES und COLSTON — J. amer. med. Assoc. 1937, 577
6. REUTER — Pittsb. med. Bull. 1937, 577
7. BELTRAMINI — G. ital. di Derm. e Siffil. Bd. 79
8. KISSMEYER — Schweiz. med. Wchschr. 1937, I, 75
9. MORSCHEL — Wien. klin. Wchschr. 1937, I, 472
10. KAHLSTORF — Med. Klinik 1938, 587
11. BERG und HOLZMANN — J. amer. med. Assoc. 1937, 370 Ref.: Zbl. f. Hautkr. 1938, H. 5/6, 354
12. O' CONELL — U. S. nav. med. Bull. 36, 61 (1938)
13. SCHWARTZ — J. amer. med. Assoc. 1937, 110, S. 368 Ref.: Zbl. f. Hautkr. 1938, H. 5/6, 353
14. DOMAGK — Klin. Wchschr. 1937, 1412
15. FELKE — Klin. Wchschr. 1938, Nr. 1, 13
16. FISCHER — Fortschr. d. Therapie 1937, 553
17. FELKE — Münch. med. Wchschr. 1937, Nr. 47, 1867
18. SCHREUS — Ärztebl. f. Rheinl. 1937, Nr. 24, 294
19. SCHREUS — Med. Welt 1938, Nr. 1, 11
20. TIETZE — Münch. med. Wchschr. 1938, 332
21. FREUSBERG — Dtsch. med. Wchschr. 1938, 777
22. JAKOB — Dtsch. med. Wchschr. 1938, 114
23. HÜLLSTRUNG u. KRAUSE — Dtsch. med. Wchschr. 1938, 114
24. LÖHE, SCHOLZKE u. ZÜRN — Med. Klin. 1938, Nr. 1
25. LEMKE — Münch. med. Wchschr. 1938, 452
26. GENNERICH, W. u. K. — Derm. Wchschr. 1938, Nr. 20, 541
27. EULER — Münch. med. Wchschr. 1938, 623
28. MERGELSBERG — Dtsch. Militärarzt 1938, Nr. 5
29. SPIETHOFF — Dtsch. med. Wchschr. 1938, Nr. 31
30. GRASREINER — Med. Welt 1938, Nr. 35
31. SOMMER — Zbl. f. Gyn. 1938, 2250
32. WEBER — Klin. Wchschr. 1938, Nr. 26
33. STÜHMER — Med. Welt 1938, Nr. 29
34. GRÜTZ u. a. — Dermat. Wchschr. 1938, 109
35. LAVENANT u. SANG — La presse med. 1938, 960
36. ROTTER — Wien. klin. Wchschr. 1937, II, 1744
37. SCHILLING — Das Blutbild und seine klin. Verwertung. Jena 1926

Lebenslauf

Als Tochter des Hauptlehrers Nikolaus Bonnertz und seiner Ehefrau Margarete, geb. Kinnen wurde ich, Katharina Bonnertz, am 24. Nov. 1909 in Beilingen geboren. Nach dem Besuch der Volksschule besuchte ich die Höhere Mädchenschule in Bernkastel - Kues, und danach die Staatl. Auguste Viktoria - Schule in Trier, wo ich Ostern 1931 die Reifeprüfung ablegte. Ab S. S. 1931 studierte ich an der Universität Bonn Chemie und vom S. S. 1932 ab an der gleichen Universität Medizin. Im Sommer 1934 legte ich die ärztliche Vorprüfung ab und bestand im Sommer 1937 an der Universität Bonn mein Staatsexamen mit dem Prädikat „gut".

Während des prakt. Jahres war ich in der Prov. Heil- und Pflegeanstalt Bonn, der Hautklinik Bonn und im Städt. Krankenhaus Köln - Mülheim. Anschließend war ich am Krankenhaus Oberkassel (Siegkreis) und seit April ds. Jahres bin ich an der Raphaels - Klinik in Münster (Westfalen) tätig.